

PCT/EP200 4 / 0 0 7 1.62
01.07.06



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

REC'D 14 OCT 2004

WIPO

PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03015088.2

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr:
Application no.: 03015088.2
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 03.07.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Fresenius Hemocare Italia S.r.l.
Via Santi 293
I-41032 Cavezzo,
(Modena)
ITALIE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

A Filter for the Removal of Substances from Blood Products

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)

Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

A61M1/34

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT RO SE SI SK TR LI

Bemerkungen:

Remarks:

Remarques:

See page 1 of the description for the original title

3. LUG. 2003 15:52

JACOBACCI & PARTNERS

NR. 7970 P. 10

E3205-PR

FRESENIUS HEMOCARE ITALIA S.r.l.

Filtro per la rimozione di sostanze da prodotti del sangue

La presente invenzione si riferisce ad un filtro per la rimozione di sostanze dal sangue o da componenti del sangue e più in particolare ad un filtro per leucociti, destinato all'impiego in dispositivi di purificazione del sangue, quali i sistemi a sacche per sangue convenzionalmente utilizzati per la separazione di sangue intero in emocomponenti impoveriti di leucociti.

I filtri per sangue, cui è riferita la presente invenzione, tipicamente comprendono un involucro con un'apertura di ingresso ed un'apertura di uscita ed almeno un elemento poroso, disposto internamente all'involucro, interposto tra l'ingresso e l'uscita.

L'elemento poroso usualmente consiste di un velo che può essere formato da uno o più strati di materiale filtrante, tipicamente un tessuto non tessuto, i quali strati possono essere collegati o non collegati tra loro.

Secondo la tecnica nota, gli elementi porosi possono essere prodotti da qualsiasi materiale compatibile con il sangue che sia in grado di formare fibre incluse fibre naturali o sintetiche.

I materiali preferiti sono polimeri sintetici, quali in particolare poliolefine, poliesteri e poliammidi.

Filtri per leucociti fibrosi sono ben noti nella tecnica anteriore e sono descritti ad esempio in EP-A-0 313 348 e EP-A-

O 397 403.

Materiali preferiti per l'impiego in filtri per leucociti sono resine sintetiche, atte ad essere processate per dare fibre molto sottili (con un diametro preferibilmente inferiore a 3 μm) mediante melt-blowing.

Il materiale preferito correntemente utilizzato è polibutilentereftalato (PBT). Le proprietà superficiali del materiale in fibre impiegato possono essere modificate per incrementare la sua bagnabilità o la sua tensione superficiale critica di bagnatura (CWST), che è una misura dell'idrofilicità del materiale.

A questo scopo, fibre di una resina idrofoba, quale PBT, sono state rivestite con un polimero più idrofilo, quale in particolare polimeri o copolimeri idrofili acrilici o poliuretani idrofili.

Il materiale polimerico utilizzato per le fibre può anche essere reso più idrofilo mediante graffatura superficiale del materiale polimerico, particolarmente PBT, con composti contenenti un gruppo ad insaturazione etilenica, quale un gruppo acrilico combinato con gruppi ossidrilici o metilacrilato o metilmetacrilato e loro combinazioni, come descritto in EP-A-0 313 348.

In generale, un filtro con una più elevata idrofilicità incrementa il recupero delle piastrine, come descritto in US 5 580 465 e US 4 618 533.

US 5 162 102 descrive uno strumento medicale, includente un elemento di filtro comprendente un vaglio a maglie formato da una resina sintetica idrofoba, quale polipropilene, polietilene e poliestere, che è rivestito con un agente tensioattivo non ionico, quale preferibilmente copolimeri a blocchi di ossido di propilene ed ossido di etilene.

EP-A-1 156 067 descrive un filtro per sangue avente un materiale filtrante che è preferibilmente un tessuto non tessuto di polietilentereftalato (PET) or polibutilentereftalato (PBT), che è rivestito superficialmente con un copolimero comprendente un alcossialchil(met)acrilato ed un co-monomero avente un gruppo funzionale copolimerizzabile, quale ammino, piridile, aziridina ed imidazolil.

Il filtro per sangue è descritto come idoneo particolarmente con conseguire elevati tassi di rimozione per leucociti e piastrine con bassa attivazione dei componenti del sangue.

EP-A-1 262 204 descrive un filtro per sangue per la rimozione selettiva di leucociti comprendente un polimero avente un'unità strutturale idrofoba ed un'unità strutturale idrofila ed un substrato poroso.

Esempi di monomeri idrofobi per formare le unità strutturali idrofobe includono monomeri tipo estere, quali esteri di acido metacrilico ed esteri di acido acrilico.

I monomeri idrofili preferibili per formare le unità strutturali idrofile sono acrilammidi N,N'-disostituite e metacrilammidi N,N'-disostituite.

Anche in questo caso, il polimero descritto è applicato come rivestimento su di un substrato che è preferibilmente formato da fibre, quali fibre di PET.

Uno scopo della presente invenzione è quello di fornire nuovi materiali polimerici che siano particolarmente idonei per la produzione dell'elemento poroso di un dispositivo di filtro per sangue.

Uno scopo più specifico dell'invenzione è quello di fornire un materiale polimerico che possa essere processato per dare fibre sottili, ad esempio mediante melt-blowing, che abbia l'appropriata idrofilicità (CWST) per essere impiegato in un filtro per sangue, senza la necessità di ulteriori trattamenti di rivestimento superficiale o di graffatura superficiale.

In vista degli scopi sopra menzionati, l'invenzione fornire un filtro per la rimozione di sostanze da fluidi del sangue, comprendente un elemento filtrante poroso di un materiale polimerico, caratterizzato dal fatto che detto materiale polimerico comprende un copolimero polietere-estere presentante segmenti idrofili e segmenti idrofobi.

L'invenzione è anche diretta ad un procedimento per la filtrazione di fluidi del sangue, particolarmente per la rimozione di leucociti, con l'impiego del nuovo filtro secondo l'invenzione e ad un dispositivo per il trattamento o purificazione del sangue, particolarmente un dispositivo a sacche per sangue per la separazione del sangue in componenti del sangue impoveriti di leucociti, includente un filtro secondo

l'invenzione.

L'oggetto dell'invenzione è definito nelle rivendicazioni annesse.

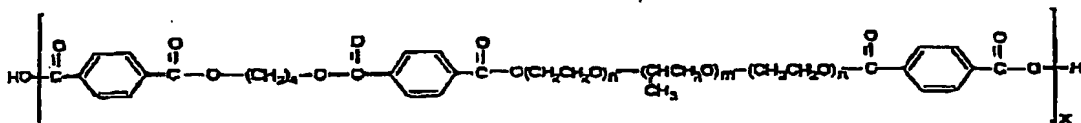
Il copolimero di poliestere-estere utilizzato secondo l'invenzione è ottenuto mediante policondensazione allo stato fuso di almeno un glicole alchilenico, almeno un acido bicarbossilico aromatico o suo estere e di un glicole di polialchilene ossido. Il glicole alchilenico può contenere da 2 a 4 atomi di carbonio ed il glicole preferito è il glicole butilenico.

Come acidi aromatici bicarbossilici sono particolarmente idonei l'acido tereftalico, l'acido 1,4-naftalenbicarbossilico e l'acido 4,4'-difenilbicarbossilico.

I glicole di alchilene ossido preferiti includono il glicole di polibutilene ossido, il glicole di polipropilene ossido ed il glicole di polietilene ossido o loro combinazioni; particolarmente preferito è un copolimero a blocchi di ossido di polipropilene (PPO)/ossido di polietilene (PEO).

Il polimero risultante presenta una struttura formata da un segmento rigido (idrofobo) di unità ripetitive derivate dal glicole alchilenico (preferibilmente 1,4-butandiolo) e dall'acido bicarbossilico aromatico (preferibilmente acido tereftalico o dimetiltereftalato) ed un segmento idrofilo soffice derivato da un glicole di polialchilene ossido.

Una struttura polimerica risultante preferita è:



la quale tuttavia non è da interpretarsi come limitativa della presente invenzione.

Glicoli di polialchilene ossido idonei sono commercialmente disponibili, quali ad esempio Pluronic PE6002™, che è un ossido di polipropilene collegato alle sue estremità con glicole di polietilene ossido prodotto da Basf (rapporto in peso etilene ossido : propilene ossido = 36/64).

I copolieteri esteri dell'invenzione sono commercialmente disponibili o possono essere preparati secondi noti procedimenti di policondensazione, preferibilmente secondo il procedimento descritto in US 6 441 125 mediante policondensazione allo stato fuso dei componenti sopra citati in presenza di un catalizzatore a base di una combinazione di titanio e metallo bivalente in un singolo composto o una combinazione di titanio e di composti contenenti un metallo bivalente, ove il rapporto molare di titanio a metallo bivalente è preferibilmente inferiore a 1,5.

I metalli bivalenti sono preferibilmente metalli alcalino-terrosi, preferibilmente magnesio; il titanio è preferibilmente in forma di un composto organometallico, quale un alcossido di titanio o un estere di titanio.

Fino ad oggi, filtri per leucociti ottenuti da fibre di copolimero non sono stati proposti poiché le proprietà dei copo-

limeri erano ritenute non idonee per il procedimento di "melt-blowing", atto alla produzione di fibre sottili.

Come risultato dell'invenzione, è stato scoperto che il copolietero-estere qui descritto può essere processato mediante melt-blowing per ottenere fibre aventi un diametro in un campo inferiore a 6 μm e preferibilmente inferiore a 3 μm ; il diametro medio preferito essendo nel campo da 1,8 a 2,2 μm .

E' stato scoperto che, allo scopo di migliorare la processabilità mediante melt-blowing per ottenere tessuti aventi proprietà idonee all'impiego nel filtro secondo l'invenzione, la quantità di glicole di polialchilene ossido nel copolietero-estere è preferibilmente nel campo da 0,1 a 20 % in peso o 0,03-6% in peso di polietilene ossido.

Variando la quantità di polialchilene ossido nel copolimero e/o il rapporto in peso tra ossido di polipropilene ed ossido di polietilene (quando si utilizzi in copolimero a blocchi PPO/PEO), è possibile ottenere tessuti caratterizzati da un campo di CWST tra 54 e 80 dine/cm, che è idoneo alla filtrazione di sangue intero o di componenti del sangue.

Il tessuto ottenuto dal materiale secondo l'invenzione presenta proprietà tessili che sono simili a quelle del tessuto di PBT.

Nell'ambito dell'invenzione, si contempla altresì l'impiego di miscele polimeriche comprendenti il copolimero di polietero-estere (come precedentemente descritto) ed un polimero

termoplastico idoneo ad essere processato mediante melt-blowing, particolarmente un poliestere aromatico, preferibilmente PET o PBT.

Nelle miscele polimeriche, il rapporto in peso tra il componente di copolietero-estere ed il poliestere aromatico (preferibilmente PBT) può variare da 1:99 a 99:1; miscele polimeriche preferite comprendono fino al 40% in peso del copolietero-estere riferito alla somma di copolietero-estere e poliestere aromatico.

Le fibre ottenute dal copolietero-estere o miscele polimeriche come precedentemente descritte non richiedono un addizionale rivestimento superficiale o graffatura superficiale; tuttavia, fibre secondo l'invenzione che siano rivestite superficialmente o aggraffate superficialmente per incrementare ulteriormente la loro idrofilicità sono comprese nell'ambito dell'invenzione.

Il filtro secondo l'invenzione può essere utilizzato vantaggiosamente in qualsiasi applicazione relativa alla filtrazione di sangue o componenti del sangue, particolarmente per la rimozione di leucociti; la possibilità di modificare la tensione superficiale critica di bagnatura, variando la quantità di polialchilene ossido nel copolietero-estere permette la produzione di dispositivi di filtro includenti una pluralità di elementi filtranti, ciascuno formato da una pluralità di strati di materiale filtrante, secondo l'invenzione, ove gli elementi filtranti presentano una diversa idrofilicità e particolarmente un'idrofilicità decrescente (decremento di CWST) da ingresso ad uscita del filtro, come descritto in

TO2002A000820.

Esempio 1 (comparativo)

Materiale del tessuto

Polibutilentereftalato (PBT).

Produzione del tessuto

Il tessuto è prodotto da fibre di melt-blowing aventi un diametro medio nel campo da 1,8 a 2,2 μm .

Preparazione del filtro

40 strati di tessuto sono inseriti in un involucro convenzionale (area superficiale 50 cm^2) provvisto di un'apertura di ingresso e di un'apertura di uscita.

Esempio 2

Materiale del tessuto

Il materiale del tessuto è un copolietere-estere A ottenuto mediante policondensazione ed avente la seguente composizione (% in peso):

- acido tereftalico: 60%
- butandiolo: 39%
- copolimero a blocchi polipropilene ossido (PPO)/polietilene ossido (PEO): 1%

Il contenuto di PEO è 0,3%.

Produzione del tessuto

Il tessuto è prodotto da fibre da melt-blowing aventi lo stesso diametro medio dell'esempio 1. Il CWST del tessuto 54 dine/cm.

Preparazione del filtro

40 strati del tessuto sono inseriti nello stesso involucro (area superficiale 50 cm²) provvisto di un'apertura di ingresso e di un'apertura di uscita dell'esempio 1.

Esempio 3Materiale del tessuto

Il materiale del tessuto è ottenuto mediante miscelazione di PBT e di un copolietero-estere B in rapporto in peso 70/30.

Il copolietero-estere B è ottenuto mediante policondensazione e presenta la seguente composizione (% in peso):

- acido tereftalico: 32%
- butandiolo: 15%
- copolimero a blocchi polipropilene ossido (PPO)/polietilene: 53%

Il contenuto di PEO nella miscela è di 4,4%.

Produzione del tessuto

Il tessuto è prodotto da fibre da melt-blowing aventi lo stesso diametro dell'esempio 1. Il CWST è di 72 dine/cm.

Preparazione del filtro

40 strati del tessuto sono inseriti nello stesso involucro (area superficiale 50 cm²) provvisto di un'apertura di ingresso e di un'apertura di uscita dell'esempio 1.

Filtrazione del sangue

Sangue intero (nel campo da 450 a 550 ml) è stato raccolto da donatori a caso in una sacca di PVC con 70 ml di CPD. Tutte le donazioni di sangue intero sono state raffreddate a 20-

24°C sotto piastre di 1,4 butandiolo. La filtrazione è stata effettuata per gravità. La concentrazione di cellule è stata determinata mediante un analizzatore automatico nel sangue prima della filtrazione e dopo la filtrazione allo scopo di determinare la rimozione totale percentuale di piastrine (PLT). Cellule di leucociti (WBCs) nel sangue filtrato sono state contate in un emocitometro Nageotte.

Tabella 1. Risultati di filtrazione

Es.	PEG/PEO % (w/w)	PEO % (w/w)	CWST dine/cm	TEST N.	Tempo di Filtrazione (min)	Rimozione PLT %	WBC/unità 10 ⁶
1	0	0	52	10	30	99	0,7 ± 0,5
2	1	0,3	54	10	18	96	0,2 ± 0,1
3	1	4,4	72	10	16	55	0,5 ± 0,2

Nella tabella 1 sono confrontati i risultati di filtrazione ottenuti con PBT puro (esempio 1) e con il copolietere-estere idrofilo contenente diverse quantità di PEO (esempi 2-3). L'introduzione di PEO nel materiale del tessuto (esempio 2) incrementa la capacità del materiale filtrante a rimuovere i leucociti. Incrementando la quantità di PEO nel copolietere-estere (esempio 3) si aumenta il recupero di PLT e per questo motivo è possibile utilizzare il materiale del tessuto in applicazioni ove sia importante il recupero di PLT.

RIVENDICAZIONI

1. Filtro per la rimozione di sostanze dal sangue o da componenti del sangue comprendente un elemento poroso di un materiale polimerico, caratterizzato dal fatto che detto materiale polimerico comprende un copolimero di polietere-estere presentante segmenti idrofili e segmenti idrofobi.
2. Filtro secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detto materiale polimerico è una miscela comprendente detto polietere-estere ed un poliestere aromatico, preferibilmente polibutilentereftalato.
3. Filtro secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detta miscela comprende fino al 40% in peso di detto polietere-estere.
4. Filtro secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, caratterizzato dal fatto che detto copolimero di polietere-estere presenta segmenti idrofobi di unità ripetitive derivate da un glicole alchilenico ed almeno un acido dicarbossilico aromatico o suo estere e segmenti idrofili derivati da almeno un glicole di polialchilene ossido.
5. Filtro secondo la rivendicazione 4, in cui detto acido dicarbossilico aromatico o suo estere è acido tereftalico o un suo alchilestere.
6. Filtro secondo le rivendicazioni 4 o 5, in cui detto glicole alchilenico è scelto dal gruppo che consiste di glicole etilenico, glicole propilenico e glicole butilenico.

7. Filtro secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 4 a 6, in cui il glicole di polialchilene ossido è scelto dal gruppo che consiste di glicole di polietilene ossido, glicole di polipropilene ossido e copolimeri a blocchi di propilene ossido/etilene ossido.

8. Filtro secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 7, in cui detto copolietero-estere comprende da 0,1 a 20% in peso di glicole di polialchilene ossido.

9. Filtro secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 8, caratterizzato dal fatto che detto elemento poroso è formato da fibre di detto materiale polimerico.

10. Filtro secondo la rivendicazione 9, in cui detto elemento poroso comprende un tessuto non tessuto ottenuto da detto materiale polimerico.

11. Filtro secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 8, in cui detto elemento poroso è ottenuto da fibre da melt-blowing non rivestite formate da detto copolimero di poliestere-estere o da detta miscela polimerica.

12. Filtro secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 11, in cui detto elemento poroso presenta un CWST nel campo da 50 a 80 dine/cm.

13. Procedimento per la rimozione di sostanze da prodotti del sangue, comprendente l'operazione di alimentare detti prodotti del sangue attraverso un filtro secondo una qualsiasi del-

le rivendicazioni 1 a 12.

14. Procedimento secondo la rivendicazione 13 per la rimozione di leucociti da prodotti del sangue, scelti dal gruppo che consiste di sangue intero, plasma arricchito di piastrine, globuli rossi impaccati, concentrato di piastrine e plasma.

15. Dispositivo per la purificazione del sangue, comprendente un filtro secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 12.

16. Dispositivo per la purificazione del sangue secondo la rivendicazione 15, consistente di un dispositivo a sacche per sangue per la separazione del sangue in componenti del sangue impoveriti di leucociti, comprendente una prima sacca collegata, in comunicazione di flusso di fluido, con una seconda sacca attraverso un filtro per leucociti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 12.

17. Fibre ottenute mediante melt-blowing di un copolietere-estere o di una miscela polimerica comprendente detto copolietere-estere, come definito nelle rivendicazioni 1 a 8.

RIASSUNTO

Filtro per la rimozione di sostanze da prodotti del sangue

Filtro per la rimozione di sostanze dal sangue presentante un elemento poroso di materiale polimerico consistente di un copolimero di polietere-estere o di una miscela polimerica comprendente detto copolimero.

3. LUG. 2003 15:53

JACOBACCI & PARTNERS

NR. 7970 P. 26

E3205-Pf

FRESENIUS HEMOCARE ITALIA S.r.l.

A filter for the removal of substances from blood products

The present invention relates to a microfilter for the removal of particles from blood or blood components and more particularly, to a leukocyte filter adapted for use in the blood purification devices, such as blood bag systems which are conventionally used for the separation of whole blood into leukocyte depleted hemocomponents.

The blood filters, to which the present invention relates, typically comprise a housing with inlet and outlet ports and at least a porous element, within the housing, interposed between the inlet and outlet port.

The porous element usually consists of a web which may be formed by one or more layers of filtering material, typically a non-woven fabric, which may or may not be bonded to each other.

According to the prior art, the porous elements can be produced from any material compatible with blood, which is capable of forming fibres including natural or synthetic fibres.

The preferred materials are synthetic polymers, such as particularly polyolefins, polyesters and polyamides.

Fibrous leukocyte filters are well-known in the prior art and are described e.g. in EP-A-0 313 348 and EP-A-0 397 403.

Preferred materials for use in leukocyte filters are synthetic resins, which are adapted to be processed into very

fine fibres (with a diameter preferably lower than 3 μm) by melt-blowing.

The currently used preferred material is polybutyleneterephthalate (PBT). The surface properties of the employed fibre material can be modified to increase its wettability or its Critical Wetting Surface Tension (CWST), which is a measure of the hydrophilicity of the material.

To this end, fibres of a hydrophobic resin, such as PBT, have been coated with a more hydrophilic polymer, such as particularly hydrophilic acrylic polymers or copolymers or hydrophilic polyurethanes.

The polymeric material used for the fibres can also be rendered more hydrophilic by surface grafting the polymeric material, particularly PBT, with compounds containing an ethylenically unsaturated group, such as an acrylic moiety combined with hydroxyl groups or methylacrylate or methylnmethacrylate and combinations thereof, as described in EP-A-0 313 348.

In general, a filter with a higher hydrophilicity is enhancing the recovery of platelets, as described in US 5 580 465 and US 4 618 533.

US 5 162 102 describes a medical instrument, including a filter member comprising a screen mesh formed of a hydrophobic synthetic resin, such as polypropylene, polyethylene and polyester, which is coated with a non-ionic surface-active agent, such as preferably block copolymers of propylene oxide

and ethylene oxide.

EP-A-1 156 067 describes a blood filter having a filter material, which is preferably a non-woven fabric of polyethyleneterephthalate (PET) or polybutyleneterephthalate (PBT), which is surface coated with a copolymer comprising an alkoxyalkyl(meth)acrylate and a co-monomer having a copolymerisable functional group such as amino, pyridyl, aziridine and imidazolyl.

The blood filter is described as suitable particularly for achieving high removal rates for leukocytes and platelets with low activation of blood components.

EP-A-1 262 204 describes a blood filter for selective removal of leukocytes comprising a polymer having a hydrophobic structural unit and a hydrophilic structural unit and a porous substrate.

Examples of hydrophobic monomers for forming the hydrophobic structural units include ester-type monomers, such as methacrylic acid esters and acrylic acid esters.

The preferable hydrophilic monomers for forming the hydrophilic structural units are N,N'-disubstituted acrylamides and N, N'-disubstituted methacrylamides.

Also in this case, the described polymer is coated onto a substrate which is preferably formed from fibres, such as PET fibres.

An object of the present invention is to provide novel polymeric materials, which are particularly suitable for the manufacturing of the porous element of a blood filter device.

A more specific object of the invention is to provide a polymeric material which can be processed into fine fibres, e.g. by melt-blowing, which have the appropriate hydrophilicity (CWST) for use in a blood filter, without the need of additional surface coating or surface grafting.

In view of the above mentioned objects, the invention provides a microfilter for the removal of substances from blood fluids, comprising a porous filtering element made of a polymeric material, characterised in that said polymeric material comprises a polyether-ester copolymer having hydrophilic and hydrophobic segments.

The invention is also directed to a method for filtering blood fluids, particularly for leukocyte removal, with the use of the novel filter of the invention and to a blood treatment or purification device, particularly a blood bag device for the separation of blood into leukocyte depleted blood components, including the filter of the invention.

The subject matter of the invention is defined in the appended claims.

The polyether-ester copolymer used according to the invention is obtained by polycondensation in the melt of at least one alkyleneglycol, at least one aromatic dicarboxylic acid or an ester thereof and a polyalkylene oxide glycol. The alkylene-

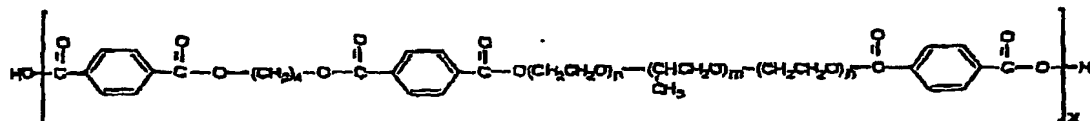
glycol may contain 2-4 carbon atoms and the preferred glycol is butyleneglycol.

Suitable for use as aromatic dicarboxylic acid are particularly terephthalic acid, 1,4-naphtalenedicarboxylic acid and 4,4'-diphenyldicarboxylic acid.

Preferred polyalkylene oxide glycols include polybutylene oxide glycol, polypropylene oxide glycol and polyethylene oxide glycol or combinations thereof; particularly preferred is a block copolymer of polypropylene oxide (PPO)/polyethylene oxide (PEO).

The resulting polymer has a backbone built up of a hard segment (hydrophobic) of repeating units, derived from the alkylene glycol (preferably 1,4-butandiol) and the aromatic dicarboxylic acid (preferably terephthalic acid or dimethylterephthalate) and a soft hydrophilic segment deriving from one polyalkylene oxide glycol.

A preferred resulting polymer structure is:



which, however, is not to be construed as limiting the present invention.

Suitable polyalkylene oxide glycols are commercially available, such as e.g. Pluronic PE6002™, which is polypropylene oxide end capped with ethylene oxide glycol from Basf (ethylene oxide : propylene oxide = 36/64 - weight ratio).

The copolyether esters of the invention are commercially available or can be prepared according to known polycondensation processes, preferably according to the process described in US 6 441 125 by polycondensation in the melt of the above mentioned components in the presence of a catalyst based on a combination of titanium and a bivalent metal in a single compound or a combination of titanium and a bivalent metal containing compounds, wherein the molecular ratio of titanium to the bivalent metal is preferably lower than 1.5.

The bivalent metals are preferably alkaline earth metals preferably magnesium; titanium is preferably in the form of a metal organic compound, such as titanium alkoxide or a titanium ester.

Heretofore, leukocyte filters made from hydrophilic copolymer fibres have not been proposed, since the properties of copolymers were thought to be unsuitable for the "melt-blowing process" allowing to achieve fine fibres.

As the result of the invention, it has been found that the copolyether-ester herein described can be processed by melt-blowing to obtain fibres having a diameter in the range of less than 6 μm and preferably less than 3 μm ; the preferred mean diameter being in the range from 1.8 to 2.2 μm .

It has been found that in order to improve processability by melt-blowing and to obtain fabrics having properties suitable for use in the filter of the invention, the amount of the polyalkylene oxide glycol in the copolyether ester is preferably in the range of from 0.1 to 20% by wt. or 0.03-6% by

wt. of polyethylene oxide.

By varying the amount of polyalkylene oxide in the copolymer and/or the weight ratio between polypropylene oxide and polyethylene oxide (when block copolymer PPO/PEO is used), it is possible to obtain fabrics characterised by a range of CWST between 54-80 dynes/cm, which is useful for filtration of whole blood or blood components.

The fabric obtained with the material of the invention has textile properties which are similar to those of PBT fabric.

Within the scope of the invention, it is also contemplated the use of polymeric blends comprising the polyether-ester copolymer (as before described) and a thermoplastic polymer suitable to be processed by melt-blowing, particularly an aromatic polyester, preferably PET or PBT.

In the polymeric blends, the weight ratio between the copolyester-ether component and the aromatic polyester (preferably PBT) may range from 1:99 to 99:1; preferred polymeric blends comprise up to 40% by wt. of the copolyester-ether referred to the sum of copolyester-ether and aromatic polyester.

Fibres made of the copolyether-ester or polymeric blends as described, do not require additional surface coating or grafting; however, fibres according to the invention which are surface coated or grafted to further increase their hydrophilicity are comprised within the scope of the invention.

The filter of the invention can be used to advantage in any

application relating to filtration of blood and blood components, particularly for the removal of leukocytes; the possibility of modifying the critical wetting surface tension by varying the amount of polyalkylene oxide in the copolyether-ester allows the production of a filter device including a plurality of filter elements, each made of a plurality of layers of filtering material, according to the invention, wherein the filter elements have a different hydrophilicity and particularly a decreasing hydrophilicity (decrease in CWST) from inlet to outlet of the filter device as described in TO2002A000820.

Example 1 (comparative)

Fabric material

Poly(butylterephthalate) (PBT).

Fabric production

The fabric is produced from melt blown fibres having a mean diameter in the range from 1.8 to 2.2 μm .

Filter preparation

40 layers of the fabric are inserted in a conventional housing (surface area 50 cm^2) having an inlet and an outlet port.

Example 2

Fabric material

The fabric material is a copolyether ester A obtained by polycondensation and having the following composition (% by wt.):

- terephthalic acid: 60%
- butandiol: 39%

- block copolymer polypropylene oxide (PPO)/polyethylene oxide (PEO): 1%

The PEO content is 0,3%.

Fabric production

The fabric is produced from melt blown fibres having the same mean diameter as in example 1. The CWST of the fabric is 54 dynes/cm.

Filter preparation

40 layers of the fabric are inserted in the same housing (surface area 50 cm²) having an inlet and an outlet port of example 1.

Example 3

Fabric material

The fabric material is obtained by blending PBT and a copolyether ester B in a weight ratio 70/30.

The copolyether ester B is obtained by polycondensation and having the following composition (% by wt.):

- terephthalic acid: 32%
- butandiol: 15%
- block copolymer polypropylene oxide (PPO)/polyethylene oxide: 53%

The PEO content in the blend is 4,4%.

Fabric production

The fabric is produced from melt blown fibres having the same diameter of example 1. The CWST of the fabric is 72 dynes/cm.

Filter preparation

40 layers of the fabric are inserted in the same housing (surface area 50 cm²) having an inlet and an outlet port of example 1.

Blood filtration

Whole blood (range 450-550 ml) was collected from random donors in a PVC bag with 70 ml of CPD. All whole-blood donations were cooled to 20-24°C under 1,4 butane-diol plates. The filtration was performed by gravity. The cell concentration was determined by an automatic analyser in the blood before filtration and in post filtration in order to determine the total platelet (PLT) removal percentage. White blood cells (WBCs) in the filtered blood were counted in a Nageotte haemocytometer.

Table 1. Filtration results

Es.	PEG/PEO % (w/w)	PEO % (w/w)	CWST dynes/cm	TEST No.	Filtration time (min)	PLT re- moval %	WBC/unit 10 ⁶
1	0	0	52	10	30	99	0,7 ± 0,5
2	1	0,3	54	10	18	96	0,2 ± 0,1
3	1	4,4	72	10	16	55	0,5 ± 0,2

In Table 1 are compared the filtration results obtained with pure PBT (example 1) and the hydrophilic copolyether-ester containing different amounts of PEO (examples 2-3). The introduction of PEO in the fabric material (example 2) increases the ability to the filter material to remove leukocyte. By increasing the PEO amount in the copolyether-ester (example 3) the PLT recovery increases and for this reason it is possible to use this fabric material in applications where

3. LUG. 2003 15:55

JACOBACCI & PARTNERS

NR. 7970 P. 37

11

it is important the recovery of PLT.

CLAIMS

1. A microfilter for the removal of particles from blood or blood components comprising a porous element made of a polymeric material, characterised in that said polymeric material comprises a polyether-ester copolymer having hydrophilic and hydrophobic segments.
2. A microfilter according to claim 1, characterised in that said polymeric material is a blend comprising said polyether-ester and an aromatic polyester, preferably polybutylene terephthalate.
3. A microfilter according to claim 2, characterised in that said blend comprises up to 40% by wt. of said polyether-ester.
4. A microfilter according to any of claim 1 to 3, characterised in that said polyether-ester copolymer has hydrophobic segments of repeating units derived from an alkylene glycol and at least one aromatic dicarboxylic acid or ester thereof and hydrophilic segments derived from at least one polyalkylene oxide glycol.
5. A microfilter according to claim 4, wherein said aromatic dicarboxylic acid or ester thereof is terephthalic acid or an alkyl ester thereof.
6. A microfilter according to claims 4 or 5, wherein said alkylene glycol is selected from the group consisting of ethylene glycol, propylene glycol and butylene glycol.

7. A microfilter according to any of claims 4 to 6, wherein the polyalkylene oxide glycol is selected from the group consisting of polyethylene oxide glycol, polypropylene oxide glycol and block copolymers propylene oxide/ethylene oxide.

8. A microfilter according to any of claims 1 to 7, wherein said copolyether-ester comprises from 0.1 to 20% by wt. of polyalkylene oxide glycol.

9. A microfilter according to any of claims 1 to 8, characterised in that said porous element is made of fibres of said polymeric material.

10. A microfilter according to claim 9, wherein said porous element comprises a non-woven fabric from said polymeric material.

11. A microfilter according to any of claims 1 to 8, wherein the porous element is made of melt-blown uncoated fibres of said polyether-ester copolymer or said polymeric blend.

12. A microfilter according to any of claims 1 to 11, wherein said porous element has a CWST in the range of from 50 to 80 dynes/cm.

13. A method for removing substances from blood products comprising feeding said blood products through a microfilter according to any of claims 1 to 12.

14. A method according to claim 13 for the removal of leukocytes from blood products, selected from the group consisting

of whole blood, platelet-rich plasma, packed red cells, platelet concentrate and plasma.

15. A blood purification device comprising a microfilter according to any of claims 1 to 12.

16. A blood purification device according to claim 15, consisting of a blood bag device for the separation of blood into leukocyte depleted blood components, comprising a first bag connected, in fluid flow communication, with a second bag through a leukocyte filter according to any of claims 1 to 12.

17. Fibres obtained by melt-blowing a copolyether-ester or a polymer blend comprising said copolyether-ester as defined in claims 1 to 8.

ABSTRACT

A filter for the removal of substances from blood products

A filter for the removal of substances from blood product has a porous element of a polymeric material consisting of a polyether-ester copolymer or of a polymer blend comprising said copolymer.